



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 102 19 294 A 1

(51) Int. Cl. 7:
C 07 D 231/54
C 07 D 403/12

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

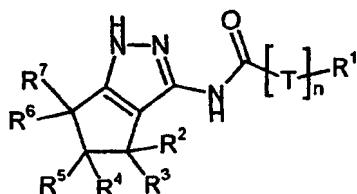
(72) Erfinder:
Krüger, Martin, Dr., 13465 Berlin, DE; Prien, Olaf, Dr., 10711 Berlin, DE; Steinmeyer, Andreas, Dr., 13581 Berlin, DE; Kroll, Jörg, Dr., 12157 Berlin, DE; Ernst, Alexander, Dr., 10777 Berlin, DE; Siemeister, Gerhard, Dr., 13503 Berlin, DE; Haberey, Martin, Dr., 12169 Berlin, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567 Mühlenbeck, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

(57) Es werden substituierte N-(1,4,5, 6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate der allgemeinen Formel I



(I),

in der R¹ bis R⁷, T und n die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, deren Herstellung sowie Zwischenprodukte zu deren Herstellung und die Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen beschrieben.

DE 102 19 294 A 1

DE 102 19 294 A 1

DE 102 19 294 A 1

Beschreibung

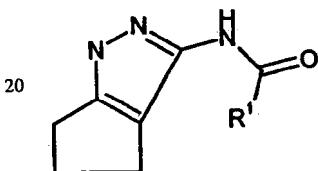
[0001] Die Erfindung betrifft substituierte N-(1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-Derivate, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

5 [0002] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, wirksame Arzneimittel zur Behandlung verschiedener Erkrankungen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Arzneimittel bereitzustellen.

[0003] Aus der DE 198 54 081 A1 bzw. der WO 00/31066 sind substituierte N-Pyrazolyl-phenoxy nicotinsäure-thio)amide bekannt, die als Herbicide zum Einsatz kommen. Diese Verbindungen unterscheiden sich aber strukturell deutlich von den erfundungsgemäßen Verbindungen.

10 [0004] Aus der WO 01/12189 sind 3(5)-Amino-pyrazol-Derivate und ihre Verwendung als pharmazeutisches Mittel, insbesondere zur Behandlung von Krebs und zellproliferativen Erkrankungen bekannt. Auch diese Verbindungen unterscheiden sich von den erfundungsgemäßen Verbindungen durch ihre Struktur, insbesondere am Pyrazolring.

[0005] Aus der WO 01/79198 sind Amino-Pyrazole bekannt, die als Protein-Kinase-Hemmer verwendet werden können. Auf der Seite 18 der Anmeldung werden in der Definition von R¹ als Substituenten an Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und Heterocycloalkyl u. a. Sauerstoff als =O Gruppe definiert. Unter diese Definition fällt auch die Substitution am ersten C-Atom, d. h. die Anmeldung betrifft auch Verbindungen des Typs



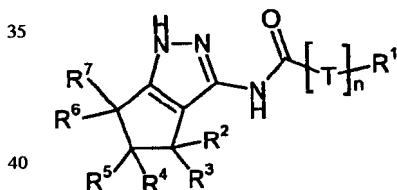
25 d. h. Acylamino-Pyrazole. Derartige Verbindungen sind in der WO 01/79198 aber nicht beispielhaft belegt.

[0006] Eine Resynthese dieser Verbindungen analog zu den in der WO 01/79198 beschriebenen Verfahren erbrachte, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen, die Acylamino-Pyrazole, sich nicht nach den dort beschriebenen Verfahren herstellen lassen.

30 [0007] Weiterhin sind aus der WO 02/12242 Bicyclicopyrazole als Kinase-Inhibitoren bekannt. Diese Pyrazole unterscheiden sich aber deutlich von den erfundungsgemäßen Verbindungen.

[0008] Es besteht nach wie vor ein großer Bedarf an wirkungsvollen Arzneimitteln zur Behandlung von Krebs und anderen zellproliferativen Erkrankungen sowie an der Darstellung derartiger Verbindungen.

35 [0009] Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



45

(1),

in der

50 R¹ für linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

55 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal mit O, O; N, O; O, S; oder S, S, welches gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, bilden, oder

60 R² und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

65 R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

DE 102 19 294 A 1

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH≡CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

5

[0010] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen.

10

[0011] Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, tert.-Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy oder Hexyloxy zu verstehen.

10

[0012] Unter Alkylthio ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest, wie beispielsweise Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, sek. Butylthio, tert.-Butylthio, Pentylthio, Isopentylthio oder Hexylthio zu verstehen.

15

[0013] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkyringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Norbornyl, Adamantanyl, etc. zu verstehen.

15

[0014] Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

20

[0015] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

[0016] Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

25

[0017] Unter Alkinyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkinyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Acetylen, Propin-1-yl, Propin-3-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-4-yl, But-2-in-1-yl, But-1-in-3-yl, etc.

[0018] Der Arylrest umfaßt jeweils 3-12 Kohlenstoffatome und kann jeweils benzokondensiert sein.

30

[0019] Beispielsweise seien genannt: Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctadienyl, Indenyl, Naphthyl, Azulenyl, Biphenyl, Fluorenyl, Anthracenyl etc.

[0020] Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3-16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

35

[0021] Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl,

Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon,

wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Chinolinyl, Isochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl,

40

Chinoxaliny, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoazinyl, Xanthenyl, etc.

[0022] Heterocycloalkyl steht für einen 3-12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält. Als Heterocycloalkyle seien z. B. genannt: Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Di-

45

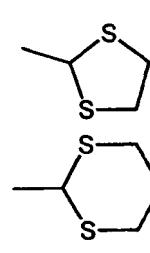
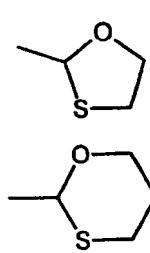
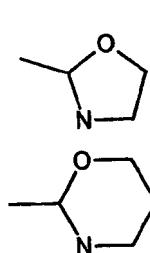
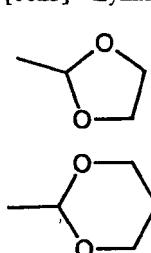
oxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl etc.

[0023] Heterocycloalkenyl steht für einen 3-12 Kohlenstoffatome umfassenden Alkyring, der anstelle des Kohlenstoffes ein oder mehrere, gleich oder verschiedene Heteroatome, wie z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält, und der teilgesättigt ist.

50

[0024] Als Heterocycloalkenyle seien z. B. genannt: Pyran, Thiin, Dihydroazet, etc.

[0025] Zyklisches Acetal steht für einen Ring, wie z. B.



55

der gegebenfalls mit einer C₁-C₆-Alkyl-Gruppe substituiert sein kann.

[0026] Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁-6-Alkyl, C₂-6-Alkenyl, C₂-6-Alkinyl, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Alkylthio, Halo-1-6-Alkyl, Halo-C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁-6-Alkylsulfanyl, C₁-6-Alkylsulfinyl, C₁-6-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C₁-6-Alkyl, -NHC₁-6-Alkyl, -N-di-C₁-6-Alkyl, -CONH₂, -CONHCC₁-6-Alkyl oder -CON-di-C₁-6-Alkyl substituiert sein, oder kann mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein, der gegebenenfalls selbst ein- oder

65

DE 102 19 294 A 1

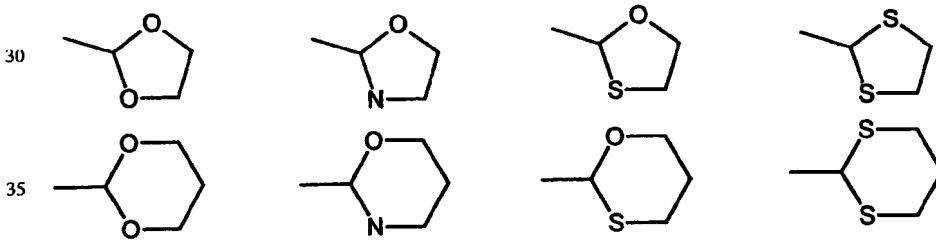
mehrfaech, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -C(O)C₁₋₆-Alkyl, -NHCC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann.

5 [0027] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch vertraglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Di-methyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadianin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butatriol.

10 [0028] Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch vertraglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u. a.

[0029] Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der R¹ für linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl, C_{1-C₆}-Alkoxy, C_{1-C₆}-Alkylthio oder C_{3-C₁₂}-Cycloalkyl, C_{3-C₁₂}-Cycloalkenyl, C_{3-C₁₂}-Heterocycloalkyl, C_{3-C₁₂}-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -CHO, -C(O)C₁₋₆-Alkyl, -NHCC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,

15 20 R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl, C_{2-C₆}-Alkinyl oder C_{1-C₆}-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C₁₋₆-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl, C_{2-C₆}-Alkinyl oder C_{1-C₆}-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit 25 Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf-oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C_{3-C₁₂}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₁₂}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder R³ und R⁵ gemeinsam einen C_{3-C₁₂}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₁₂}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

45 50 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl oder C_{2-C₆}-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C_{3-C₁₂}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₁₂}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

55 R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

55 60 R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind, T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

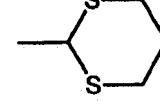
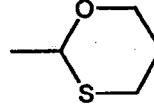
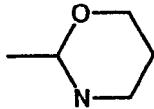
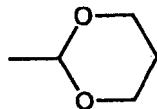
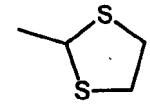
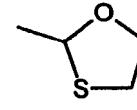
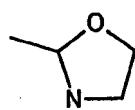
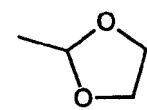
[0030] Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der R¹ für linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl, C_{2-C₆}-Alkinyl, C_{1-C₆}-Alkoxy, C_{1-C₆}-Alkylthio oder C_{3-C₁₂}-Cycloalkyl, C_{3-C₁₂}-Cycloalkenyl, C_{3-C₁₂}-Heterocycloalkyl, C_{3-C₁₂}-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -CHO, -C(O)C₁₋₆-Alkyl, -NHCC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C_{1-C₆}-Alkylphenyl, C_{2-C₄}-Alkenylphenyl, C_{2-C₄}-Alkinylphenyl, C_{2-C₄}-Alkinylpyridyl, C_{2-C₄}-Alkinyl-C_{3-C₆}-cycloalkyl oder mit

DE 102 19 294 A 1

der Gruppe -COOH, -C(O) C₁₋₆Alkyl, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

R³ und R⁵ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH≡CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

[0031] Insbesondere wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R¹ für linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclooctenyl, Norbornyl, Adamantanyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononyl oder Cyclodecenyl, Oxiranyl, Oxethanyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolidinyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Dioxanyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Chinuclidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Pyranyl, Thiinyl, Dihydroazetetyl, Cyclopropenyl, Cyclopentadienyl, Phenyl, Tropyl, Cyclooctatadienyl, Indenyl, Naphthyl, Biphenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazoly, Thiazoly, Imidazoly, Pyrazoly, Isoxazoly, Isothiazoly, Oxadiazoly, Triazoly, Thiadiazoly, Benzofuranyl, Benzothienyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Oxepinyl, Azocinyl, Indolizinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazoly, Benzimidazolyl, Purinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl, Phenoxazinyl oder Xanthenyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -CHO, -C(O)C₁₋₆-Alkyl, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylphenyl, C₂-C₄-Alkenylphenyl, C₂-C₄-Alkinylphenyl, C₂-C₄-Alkinylpyridyl, C₂-C₄-Alkinyl-C₃-C₆-cycloalkyl oder mit der Gruppe -COOH, -C(O) C₁₋₆-Alkyl, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -C(O)NH₂, -C(O)NHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

5.

10

15

20

30

40

45

50

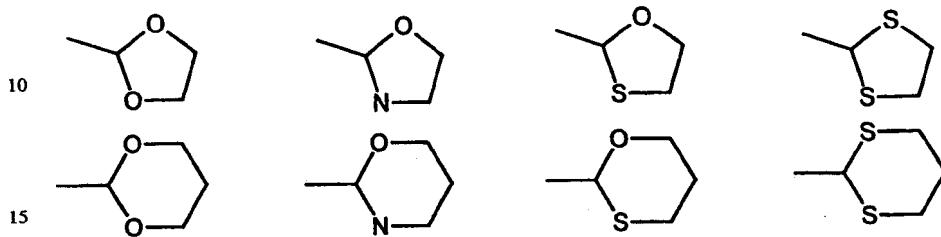
55

60

65

DE 102 19 294 A 1

Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl, C_{2-C₆}-Alkinyl oder C_{1-C₆}-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
 5 Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein
 kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zyklisches Fünf- oder Sechsring-Acetal
 der Struktur



bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C_{3-C₇}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₇}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

20 R³ und R⁵ gemeinsam einen C_{3-C₇}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₇}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

25 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{2-C₆}-Alkenyl oder C_{2-C₆}-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C_{3-C₇}-Cycloalkyl- oder C_{3-C₇}-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

30 R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

35 T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH≡CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

[0032] Ausgewählte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R¹ C_{1-C₆}-Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thiienyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl oder Isoxazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Nitro, Cyano, C_{1-C₆}-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkyl, C_{1-C₆}-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, mit der Gruppe -CHO oder -C(O)C_{1-C₆}-Alkyl, oder mit Phenyl, Thiienyl, Naphthyl, Benzothiophenyl, Benzodioxol-5-yl, Biphenyl, Phenoxy, Benzofuranyl, Indolyl, Pyridyl, Furanyl oder Pyrimidinyl substituiert sein kann, welche gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_{1-C₆}-Alkyl, Halo-C_{1-C₆}-Alkyl, C_{1-C₆}-Alkoxy, Halo-C_{1-C₆}-Alkoxy, Amino, Halogen, C_{1-C₆}-Alkylthio, C_{1-C₆}-Alkylsulfonyl, Cyano, Hydroxy, C_{1-C₆}-Alkylphenyl, C_{2-C₄}-Alkenylphenyl, C_{2-C₄}-Alkinylphenyl, C_{2-C₄}-Alkinylpyridyl, C_{2-C₄}-Alkinyl-C_{3-C₆}-cycloalkyl oder mit der Gruppe -CHO, -C(O)NH₂ oder -C(O)-C_{1-C₆}-Alkyl, -N-di-C_{1-C₃}-Alkyl oder -COOH substituiert sein können, steht, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

50 R² und R⁶ oder

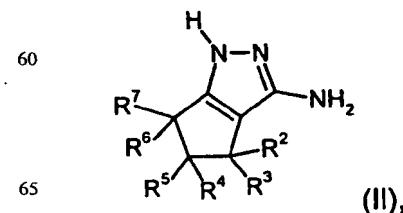
R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

T für die Gruppe -CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder -CH₂O- steht und

n für 0-2 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

[0033] Die Herstellung der erfahrungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt vorzugsweise, indem man

a) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II



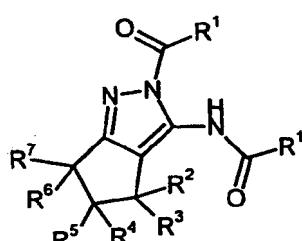
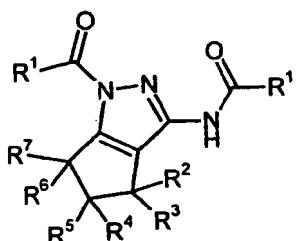
in der R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

DE 102 19 294 A 1

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

$R^1\text{-COX}$ (III),

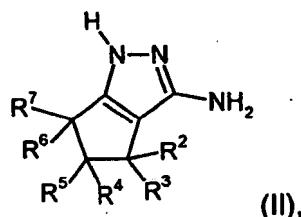
in der R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und X für Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder eine Abgangsgruppe steht,
zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb



(IV a)

(IV b),

in der R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, die anschließend unter basischen Bedingungen selektiv zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I hydrolysiert werden, oder
b) ein 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der allgemeinen Formel II

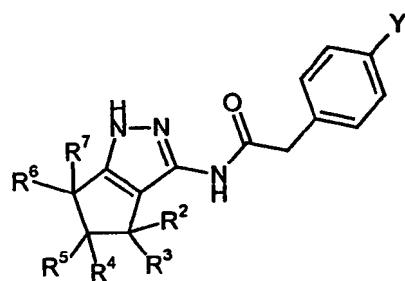


(II),

in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V

$R^1\text{-CO-CCl}_3$ (V),

in der R^1 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung hat, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt, oder
c) falls R^1 für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest in der Bedeutung der allgemeinen Formel I steht, eine Verbindung der allgemeinen Formeln VI oder VIa



(VI)

oder



in denen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

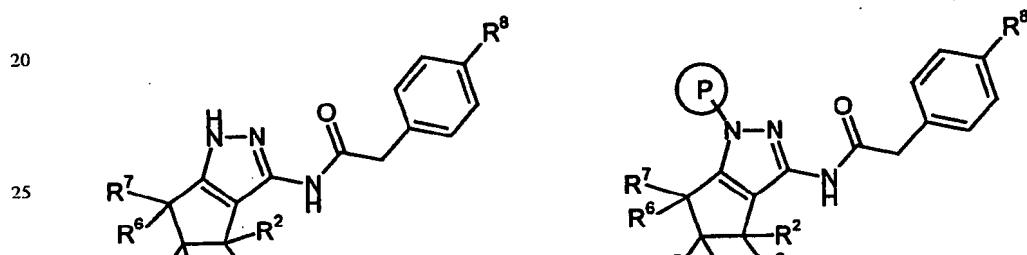
65

P

5 für eine feste Phase steht und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Suzuki-Reaktion mit einer Boronsäure der allgemeinen Formel VIIa oder mit einem Boran der allgemeinen Formel VIIb



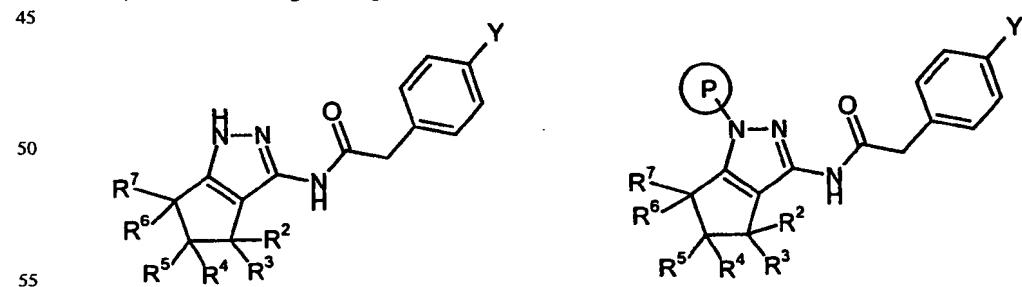
15 (VIIa) oder (VIIb),
in der R^8 für Aryl oder Heteroaryl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formeln Ia oder Ib,



35 (I a) und (I b),

35 in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, R^8 für Aryl oder Heteroaryl steht und

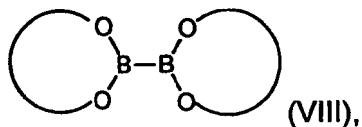
40 P
40 eine feste Phase bedeutet, umsetzt, wobei im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch eine saure Hydrolyse erfolgt, oder
d) eine Verbindung der allgemeinen Formeln VI oder VIa, in denen R^1 für ein 4-Halogenphenylacetyl-Rest steht,



60 (VI) oder (VI a),

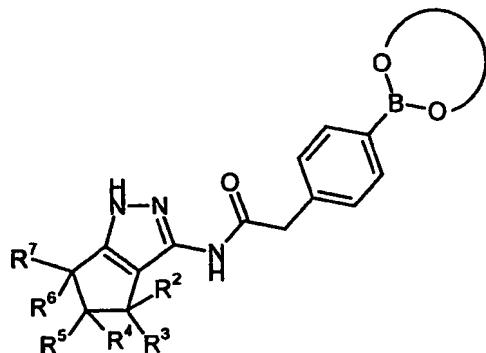
60 in denen R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

65 P
65 eine feste Phase bedeutet und Y für Brom oder Jod steht, unter den Bedingungen einer Miyaura-Reaktion mit einem Diboronsäure-Derivat der allgemeinen Formel VIII

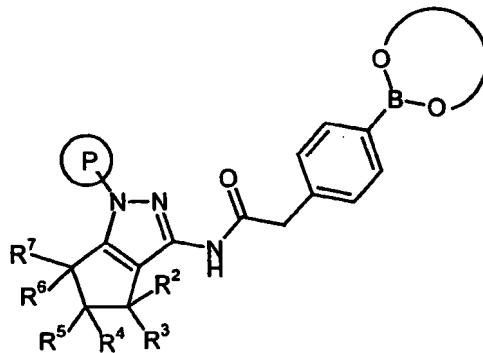


5

zu Verbindungen der allgemeinen Formeln IX oder IXa



10



15

20

25

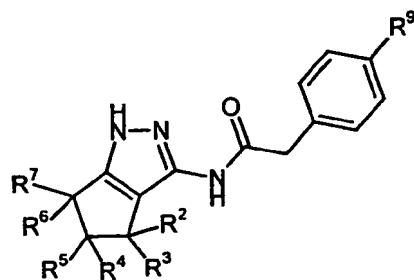
in denen R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

30

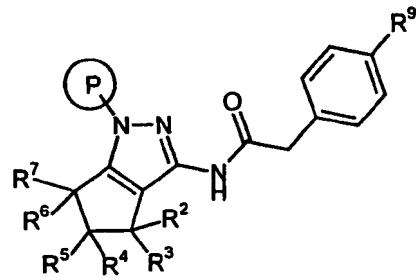
eine feste Phase bedeutet, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formeln IX und IXa mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



35

in der R⁹ für Aryl oder Heteroaryl und Z für Brom oder Jod steht, zu Verbindungen der allgemeinen Formeln Ic oder Id

40



45

50

in denen R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,

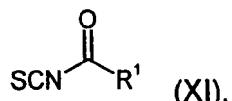
55



60

eine feste Phase bedeutet und R⁹ für Aryl oder Heteroaryl steht, umsetzt, und im Falle der an eine feste Phase gebundenen Verbindung die Abspaltung durch saure Hydrolyse erfolgt, oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel XI

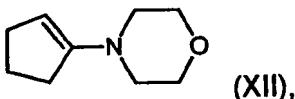


65

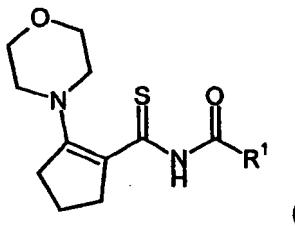
in der R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin

DE 102 19 294 A 1

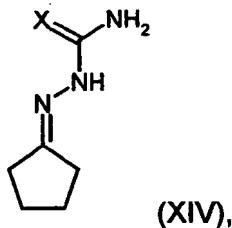
der allgemeinen Formel XII



zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII



in der R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt, und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel XIII mit Hydrazin zu Verbindungen der Formel I zyklisiert, oder
f) eine Verbindung der allgemeinen Formel XIV,



in der X für Sauerstoff oder Schwefel steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV in Gegenwart starker Basen (z. B. Lithiumdiisopropylamid),

R¹-COOR¹⁰ (XV),

in der R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und R¹⁰ für C₁-C₆-Alkyl steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt.

Verfahrensvariante a)

[0034] Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel III kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin oder Pyridin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Toluol, Dichlormethan, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. Es kann auch eine der aus der Peptidchemie bekannten Methoden zur Bildung von Amiden verwendet werden.

[0035] Die Reaktion einer Verbindungen der allgemeinen Formeln IVa und IVb zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriummethylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder einer Mischung aus Methanol oder Ethanol mit Wasser bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Verfahrensvariante b)

[0036] Die Reaktion von 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II mit einer Verbindung der Formel V zu einer Verbindung der Formel I kann in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N,N-Diisopropylethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dioxan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

Verfahrensvariante c)

[0037] Die Suzuki-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einer Boronsäure der Formel VII kann in Gegenwart einer Base wie Calciumfluorid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat und eines Katalysators wie Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂/PPh₃ in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder einer Mischung aus Methanol und Dimethoxyethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden.

DE 102 19 294 A 1

Verfahrensvariante d)

[0038] Die Miyaura-Reaktion einer Verbindung der Formel VI mit einem Diboronsäure-Derivat der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel IX kann in Gegenwart einer Base wie Kaliumacetat oder Triethylamin und eines Katalysators wie $\text{PdCl}_2(\text{diphenylphosphinoferrocen})$ oder $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, Dioxan, Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. 5

[0039] Die Reaktion einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel X kann in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumphosphat und eines Katalysators wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan oder N,N-Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. 10

Verfahrensvariante e)

[0040] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XI mit N-(1-Cyclopenten-1-yl)-morpholin der Formel XII zu einer Verbindung der Formel XIII kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Petrolether, Ligroin, Cyclohexan, Hexan, Pentan, Acetonitril oder Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. 15

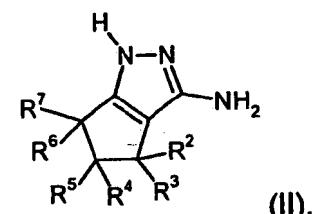
[0041] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIII mit Hydrazin oder Hydrazin Hydrat kann in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt werden. 20

Verfahrensvariante f)

[0042] Die Reaktion einer Verbindung der Formel XIV mit einer Verbindung der Formel XV zu einer Verbindung der Formel I kann analog wie in J. Heterocyclic Chem. 34, 1549 (1997) beschrieben durchgeführt werden. 25

[0043] Das 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin der Formel II ist neu und kann nach in der Literatur beschriebenen Methoden erhalten werden, z. B. aus Cyclopentanonthiosemicarbazone (J. Heterocyclic Chem. 34, 1549 (1997)) oder aus Cyclopentanon-2-carbonitril (J. Org. Chem., 52, 5538 (1987)). 30

[0044] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel II, 35



in der R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. 40

[0045] Die Verbindungen der Formeln III, V, VII, VIII, X, XI, XII, XIV und XV sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach an sich literaturbekannten Methoden hergestellt werden. 45

[0046] Die Verbindungen der Formel I und die Vorstufen zu ihrer Herstellung, die an eine feste Phase gebunden sind, können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Ebenso kann die Abspaltung durch saure Hydrolyse zu den freien Verbindungen nach bekannten Methoden durchgeführt werden.

[0047] Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen cyclinabhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Alopezie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Alopezie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizellulare Parasiten, wie Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert. 55

[0048] Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in diesen Indikationen.

[0049] Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: Die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen. 60

[0050] Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Ser/Thr-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zyklin (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion

des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, daß sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.

[0051] Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluß der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H. S. et al. (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. Cell 101, 79–89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDK's ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluß ist die Aktivität der CDK2/CycE und CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

[0052] Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.

[0053] Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Thr- und Tyr-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteimenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriktion Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDK's, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie (p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1, 2, 4, 6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

[0054] Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzykluses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, daß die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfaßt die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425–1429). Daraus resultiert eine Arrestierung des Zellzykluses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

[0055] Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen, die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomal Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletions von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD) Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten Proteindgradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).

DE 102 19 294 A 1

[0056] Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, daß CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zellpermeabler Peptide führt zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y. N. P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin dependent kinase 2 antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4325–4329).

5

[0057] Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

10

[0058] Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T. M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. J. Med. Chem. 43, 1–18; Fry D. W. & Garrett M. D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs 2, 40–59; Rosania G. R. & Chang Y. T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. Exp. Opin. Ther. Patents 10, 215–230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin dependent kinases. Pharmacol. Ther. 82, 279–284; Senderowicz A. M. & Sausville E. A. (2000). Pre-clinical and clinical development of cyclin dependent kinase modulators. J. Natl. Cancer Inst. 92, 376–387).

15

[0059] Zur Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die entrale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

20

[0060] Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

[0061] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

35

[0062] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

40

[0063] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talcum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

45

[0064] Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

50

[0065] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg, vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

55

[0066] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

60

[0067] Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

65

[0068] Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).

[0069] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

70

Beispiel 1.0

2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid

65

[0070] 230 mg 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-essigsäure werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 0,11 ml Oxalylchlorid und einem Tropfen Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung werden 62 mg 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin hinzugefügt. Die Mischung wird 12 Stunden bei Raumtem-

peratur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der braune Rückstand wird in 5 ml Methanol gelöst und mit 0,1 ml einer 30%igen Natriummethylat-Lösung versetzt. Es wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeengt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es wird ein gelbes harziges Öl erhalten, das durch HPLC gereinigt wird. Man erhält 2-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetanid vom Schmelzpunkt 165–166°C.

Herstellung des Ausgangsmaterials

10

1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin

15

[0071] 5,3 g Cyclopantanonthiosemicarbazone werden vorsichtig bei 0°C zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamin in 200 ml Tetrahydrofuran (aus 29 ml Diisopropylamin und 81 ml 1,6 M n-Butyllithium) gegeben, wobei die Temperatur auf 30°C ansteigt. Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 150 ml 4 N Salzsäure vorsichtig zugetropt (exotherm, H_2S -Entwicklung) und die Mischung 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 5°C gekühlt und mit Natronlauge auf pH 14 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Tetrahydrofuran/Ethylacetat 95 : 5 extrahiert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit 1:1 Ethylacetat und 1:1 Ethylacetat/Methanol 9 : 1 unter Zusatz von 3% Triethylamin gereinigt. Man erhält 2,58 g 1,4,5,6-Tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin vom Schmelzpunkt 116–120°C.

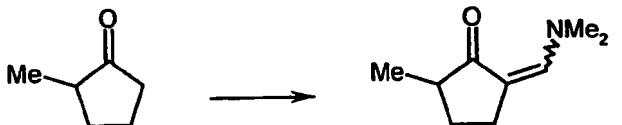
20

Herstellung des Ausgangsmaterials

25

6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin

30



35

[0072] Eine Mischung aus 1-Methylcyclopentanon (9.82 g, 100 mmol) und Dimethylformamid-dimethylacetal (26 ml, 150 mmol) wird 4,5 Stunden bei 110°C erhitzt, eingeengt und im Kugelrohröfen bei 160–170°C/2 mbar destilliert. Ausbeute: 7.7 g
MS-CI(NH₃): 154

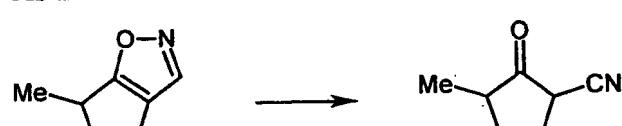
40



45

[0073] Eine Lösung des Enamins (7.65 g, 50 mmol) in Methanol (50 ml) wird mit Hydroxylamin-Hydrochlorid (3.47 g, 50 mmol) versetzt, 1 Stunde bei 50°C gerührt, mit Diethylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt. Ausbeute: 6.08 g Isoxazol.
MS-EL: 124

50



55

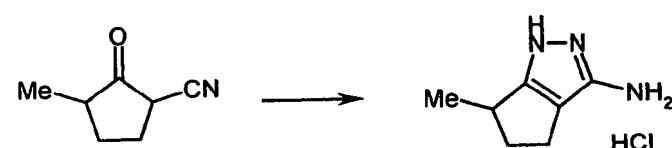
[0074] Eine Lösung des Isoxazols (6.1 g, 50 mmol) in Diethylether (100 ml) wird tropfenweise mit 0.5 M Natriummethylat-Lösung in Methanol (100 ml, 50 mmol) versetzt und 24 Stunden bei 23°C gerührt. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand gekühlt, vorsichtig mit kaltem Wasser versetzt, mit Diethylether gerührt und die organische Phase abgetrennt. Dic alkalische Wasserrphase wird mit 6 N Salzsäure (12 ml) auf pH 1 gebracht, mit Diethylether (4 × 40 ml) extrahiert, die organische Phase getrocknet (Na_2SO_4), abfiltriert und eingeengt.

Ausbeute: 4.6 g 2-Cyano-5-methylcyclopentanon.

MS-CI(NH₃): 141

IR: 2240 cm⁻¹ (CN), 1760 cm⁻¹ (CO)

60



65

[0075] Eine Lösung von 2-Cyano-5-methylcyclopentanon (1.23 g, 10 mmol) in Ethanol (20 ml) wird bei 23°C mit Hydrazinhydrat (80% in Wasser, 0.68 g, 10.8 mmol) versetzt und 2.5 Stunden bei 23°C gerührt. In diese Lösung wird 4 N

DE 102 19 294 A 1

HCl-Dioxan-Lösung (2.5 ml, 10 mmol) gegeben, 1.5 Stunden bei 23°C gerührt, auf die Hälfte des Volumens eingeengt und das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt. Die Mutterlauge wird eingeengt, der Rückstand in Diethylether/Ethanol gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 780 mg 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl-amin Hydrochlorid.

Schmp. 191°C (Zers.)

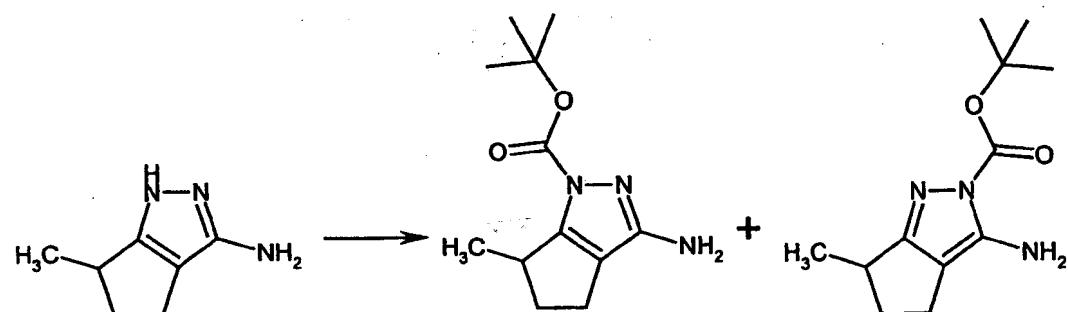
MS-Cl(NH₃): 138

⁵
1H-NMR (d₆-DMSO): 13.6 (br.s, NH), 6.9 (br.s, NH₂), 3.1 (sext., J ≈ 7 Hz, 1H), 2.7–2.3 (m, 3H), 2.0–1.9 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.7, 3H).

Herstellung der geschützten Aminopyrazole

10

Herstellung von 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-1-carbonsäure tert-butylester und 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure tert-butylester



Verfahrensvariante A

[0076] Eine Gemisch aus 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-ylamin (1.37 g, 10 mmol) in Hexamethyl-disilazan (25 ml) wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit Trimethylsilylchlorid (11,4 ml, 90 mmol) versetzt und 5 Stunden bei 130°C gekocht. Die entstandene Lösung wurde am Rotavap eingeengt und der erhaltene Rückstand im Kugelrohröfen bei 140–150°C/2 mbar destilliert.

[0077] Das erhaltene farblose Öl wurde in trockenem MeCN (30 ml) gelöst, mit Boc₂O (1.53 g, 7 mmol) versetzt, 10 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 50°C gerührt, eingeengt und mit Essigester verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert, eingeengt und chromatographiert (Gradient CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH 95 : 5).

30

35

Ausbeute

40

3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-1-carbonsäure tert-butylester

[0078] 0.31 g (12%). ¹H-NMR (CDCl₃): 3.30 (sext., J ≈ 7.0, H-C(6)), 2.92 (br. s, NH₂), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.60 (s, tert. Bu), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, Me).

MS-Cl(C₁₂H₁₉N₃O₂): 238 (100, [M + H]⁺), 138 (78, [M-Boc + H]⁺).

45

3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure tert-butylester

45

[0079] 1.13 g (76%). ¹H-NMR (CDCl₃): 5.29 (br.s, NH₂), 3.05 (sext., J ≈ 7.0, H-C(6)), 2.55–2.30 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.63 (s, tert.Bu), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, Me). MS-Cl (C₁₂H₁₉N₃O₂): 238 (55, [M + H]⁺), 138 (100, [M-Boc + H]⁺).

50

Verfahrensvariante B

[0080] Ein Gemisch aus KOH (450 mg, 8 mmol) in Wasser (1.8 ml) und 6-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-ylamin (1 mmol) in CH₂Cl₂ (8 ml) wurde unter sehr kräftigem Rühren mit einer Lösung von Boc₂O (1.05 mmol) in CH₂Cl₂ (1 ml) versetzt und bis zum vollständigen Umsatz (DC: CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5, Hex/AcOEt 1 : 1, Tol/EtOH 9 : 1, ca. 1 Stunde) gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Gradient CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ : MeOH 95 : 5) wurden 0.029 g (12%) 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-1-carbonsäure tert-butylester und 0.149 g (63%) 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure tert butylester erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen nach Verfahrensvariante A erhaltenen Verbindungen überein.

55

3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-1-carbonsäure benylester

60

[0082] 0.024 g (9%). ¹H-NMR (CDCl₃): 7.50–7.30 (m, 5H), 5.36 (s, PhCH₂), 3.25 (sext., J ≈ 7.1, H-C(6)), 2.99 (br.s, NH₂), 2.81–2.68 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 2H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, Me). MS-EI(C₁₅H₁₇N₃O₂): 271 (18, [M]⁺), 226 (15), 136 (10), 91 (100).

65

DE 102 19 294 A 1

3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure benzylester

[0083] 0.152 g (56%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.50–7.30 (m, 5H), 5.42 (d, $J = 12.2$, PhCH), 5.38 (d, $J = 12.2$, PhCH), 5.00 (br.s, NH₂), 3.01 (sext. $J \approx 7.1$, H-C(6)), 2.58–2.31 (m, 3 H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.1$, Me). MS-EI($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$): 271 (25, [M]⁺), 226 (22), 136 (25), 91 (100).

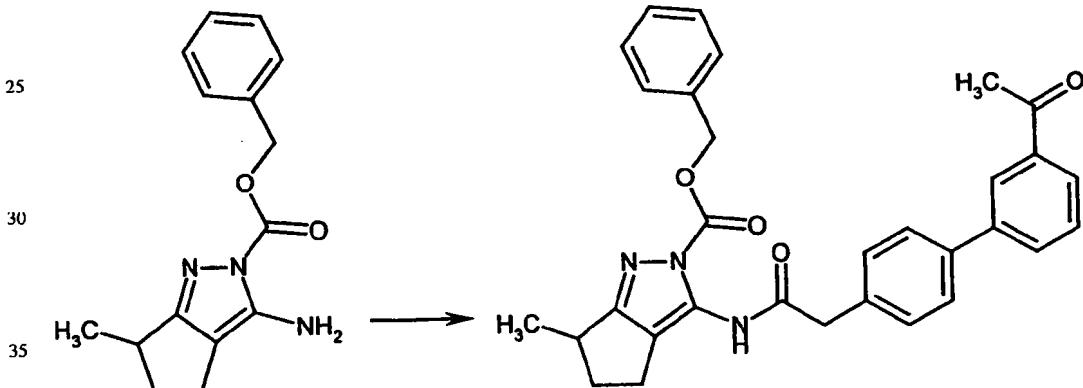
2-Benzyl-6-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-ylamin

[0084] 0.114 g (50%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.36–7.12 (m, 5H), 5.20 (d, $J = 12.1$, PhCH), 5.16 (d, $J = 12.1$, PhCH), 3.26 (br.s, NH₂), 3.01 (sext. $J \approx 7.0$, H-C(6)), 2.61–2.36 (m, 3 H), 1.99–1.82 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 7.1$, Me). MS-Cl($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3$): 228 (100, [M + H]⁺).

6-Methyl-2-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-2,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-ylamin

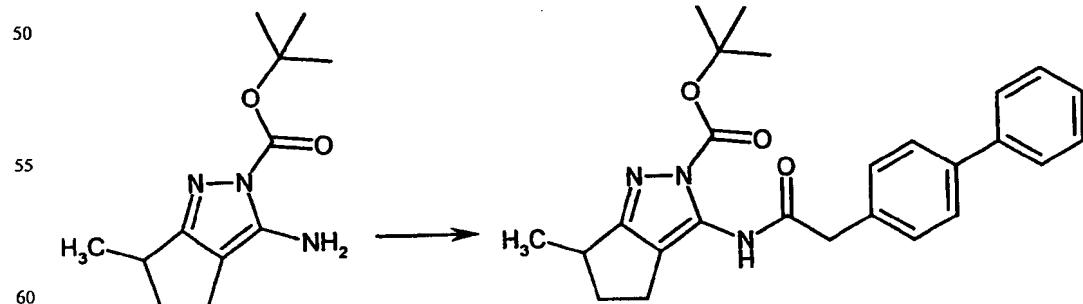
[0085] 0.139 g (54%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.11 (s, PhCH₂), 3.58 (t, $J \approx 7.6$, OCHCH₂), 3.55 (t, $J \approx 7.6$, OCHCH₂), 3.32 (br.s, NH₂), 3.11 (sext., $J \approx 7.0$, H-C(6)), 2.78 2.66 (m, 1H), 2.54 2.35 (m, 2H), 2.12 2.01 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 7.1$, Me), 0.91 (t, $J \approx 7.8$, CH₂CHSiMe₃), 0.90 (dd, $J = 8.2, 6.3$, CH₂CHSiMe₃), –0.02 (s, 9H). MS-Cl ($\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OSi}$): 268 (100, [M + H]⁺).

Herstellung von 3-[2-(3'-Acetyl-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäurebenzylester



[0086] Eine Lösung von 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H cyclopentapyrazol-2-carbonsäure benzylester (0,271 g, 1 mmol) und Diisopropylethylamin (340 μl , 2 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von (3'-Acetyl-biphenyl-4-yl)-acetyl chloride (1.1 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) versetzt, 12 Stunden gerührt, auf Eisswasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert, eingeengt und chromatographiert (Gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} 95 : 5$). Ausbeute: 0.365 g (72%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10.00 (br.s, NH), 8.20 (br.s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.0, 2\text{H}$), 7.60 (t, $J \approx 7.0, 1\text{H}$), 7.42 (d, $J = 7.0, 2\text{H}$), 3.72 (s, PhCH₂), 3.10 (br.s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63–2.49 (m, 3H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$, Me). MS-EI($\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$): 507 (10, [M]⁺), 373 (50), 209 (65), 165 (70), 137 (100).

Herstellung von 3-(2-Biphenyl-4-yl-acetylamino)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure-tert-butyl-ester



[0087] Eine Lösung von 3-Amino-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure tert-butylester (0,475 g, 2 mmol) und Diisopropylethylamin (681 μl , 4 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit einer Lösung von Biphenylsäurechlorid (2.2 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) versetzt, 12 Stunden gerührt, auf Eisswasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und eingeengt. Die Kristallisation des Rückstandes aus Et₂O (20 ml) ergab 0,379 g farblose Kristalle. Die chromatographische Reinigung der Mutterlauge (Kieselgel, Gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} 95 : 5$) ergab weitere 0,316 g an Produkt. Ausbeute: 0.695 g (81%). Schmp. 141°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10.35 (br.s, NH), 7.61–7.53 (m, 4H), 7.46–7.32 (m,

DE 102 19 294 A 1

5H), 3.76 (s, PhCH₂), 3.09–2.95 (m, 2H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.52–2.41 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.59 (s, tert-Bu), 1.27 (d, J = 7.1, Me). MS-Cl(C₂₆H₂₉N₃O₃): 432 (20, [M + H]⁺), 332 (100, [M-Boc + H]⁺).

[0088] In analoger Verfahrensweise werden auch hergestellt:

3-[2-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure-tert-butyl-ester

5.

[0089] Ausbeute: 75%. ¹H-NMR (CDCl₃): 10.15 (br.s, NH), 7.66 (d, 7.0, 2H), 7.41–7.31 (m, 3H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 3.88 (s, OMe), 3.75 (s, PhCH₂), 3.09–2.95 (m, 2H), 2.91–2.80 (m, 1H), 2.52–2.41 (m, 1H), 1.91–1.79 (m, 1H), 1.59 (s, tert Bu), 1.27 (d, J = 7.1, Me). MS-Cl(C₂₇H₃₁N₃O): 461 (10, [M + H]⁺), 361 (100, [M-Boc + H]⁺).

10

3-(2-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure-tert-butyl-ester

15

[0090] Ausbeute: 60%. ¹H-NMR (d₆-DMSO): 10.10 (br.s, NH), 7.62 (d, 7.0, 2H), 7.52–7.47 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.0, 2H), 7.15 (m, 1H), 3.79 (s, PhCH₂), 2.95 (sext., J = 6.2, 1H), 2.52 2.41 (m, 3H), 1.81 1.72 (m, 1H), 1.52 (s, tert-Bu), 1.18 (d, J = 7.1, Me). MS-EI(C₂₆H₂₈FN₃O₃): 449 (10, [M]⁺), 349 (40, [M-Boc]⁺), 185 (45), 137 (100).

10

6-Methyl-3-[2-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-acetylamino]-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure-tert-butyl-ester

20

[0091] Ausbeute: 58%. ¹H-NMR (CDCl₃): 10.12 (br.s, NH), 7.62 (d, 7.0, 2H), 7.41 (m, 1 H), 7.40–7.30 (m, 4H), 3.71 (s, PhCH₂), 3.00 (m, 1H), 2.52–2.41 (m, 3H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.52 (s, tert-Bu), 1.18 (d, J = 7.1, Me). MS-EI(C₂₄H₂₇N₃O₃S): 337 (50, [M-Boc]⁺), 200 (45), 173 (80), 137 (100).

25

Verfahrensvariante C

Herstellung der Biaryl-Pyrazol-Derivate an der festen Phase

[0092] Die Umsetzungen an der festen Phase werden in einem manuellen Syntheseroboter der Firma MultiSynTech, Deutschland, durchgeführt.

30

1. Stufe

[0093] 3,024 g Tritylharz (NovaBiochem, Beladung: 1,35 mmol/g, 4,08 mmol) werden in 70 ml Dichlormethan/DMF-Gemisch (6 : 1) vorgelegt und 30 Minuten gequollen. Anschliessend gibt man 1,42 g (4,44 mmol) 2-(3-Bromphenyl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid sowie 3 ml Diisopropylethylamin hinzu und schüttelt die Mischung für 3 Tage bei Raumtemperatur.

35

[0094] Zur Aufarbeitung wird das Polymer über eine Fritte abgetrennt. Das erste Filtrat wird gesondert aufgefangen und das im leichten Überschuss eingesetzte Pyrazolamid nach Entfernen des Solvens mittels chromatographischer Reinigung reisoliert.

40

[0095] Das Polymer wird nacheinander jeweils dreimal mit je 50 ml DMF, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Abschliessend wird das Harz bei 40°C durch Trocknung von Resten anhaftenden Solvens befreit. Man isolierte 4,029 g polymergebundenes Material, das weiter eingesetzt wurde.

45

[0096] In analoger Weise wird polymergebundenes 2-(4-Bromphenyl)-N-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid hergestellt. Die Beladung war hier etwas geringer, so dass in die Folgestufen 200 mg Harz pro Reaktor am Syntheseroboter eingesetzt wurden.

2. Stufe

50

[0097] 120 mg Harz (Herstellung siehe erste Stufe) wurden in einem Reaktor vorgelegt. Nacheinander wurden über eine Pipette 1,0 ml Arylboronsäurelösung (0,4 M Lösung in DME/MeOH, 5 : 1), 1,0 ml CsF-Lösung (0,8 M Lösung in DME/MeOH, 3 : 1), 0,5 ml Na₂CO₃-Lösung (2,0 M in Wasser) und 0,1 ml frisch zubereitete Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0)-Lösung (0,1 M in THF) manuell zugegeben.

55

[0098] Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über 18 Stunden in Intervallen (2 Minuten Rühren, 58 Minuten Stillstand) bei 70°C gerührt. Anschliessend wird der Ansatz dreimal mit je 2 ml DMF und dann dreimal mit jeweils 2 ml Dichlormethan gewaschen.

[0099] Zur Vervollständigung der Umsetzung wird der oben beschriebene Vorgang noch einmal mit den gleichen Mengen wiederholt.

60

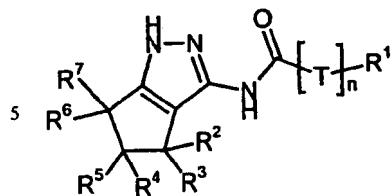
3. Stufe

65

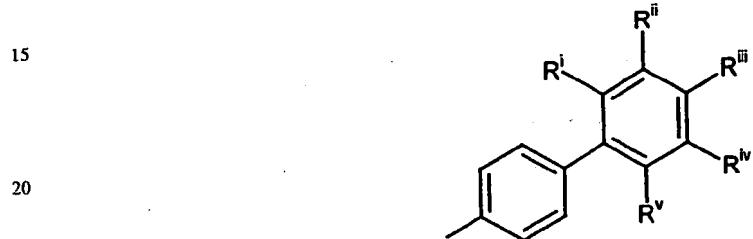
[0100] Zur Abspaltung der gebildeten Produkte von der festen Phase wird das in der 2. Stufe erhaltene polymere Produkt mit 1,5 ml einer 15%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (mit einem Zusatz von 5 Vol% Triethylsilan) für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Polymer filtriert und der Rückstand noch einmal mit 2 ml THF und dreimal mit jeweils 1,5 ml Dichlormethan nachgewaschen. Die vereingten Filtrate werden eingengt und das Rohprodukt über präparative HPLC gereinigt.

70

[0101] In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt.



10 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
T = -CH₂-
R¹ =



25

Beispiel Nr.	n	R ⁱ	R ⁱⁱ	R ⁱⁱⁱ	R ^{iv}	R ^v	MW	Smp. [°C]
1.1	1	H	H	F	H	H	335,3802	161-163
1.2	1	H	H	H	H	F	335,3802	179-181
1.3	1	H	H	H	H	-OCH ₃	347,4159	150
1.4	1	H	H	H	-OCH ₃	H	347,4159	110-114
1.5	1	H	H	-OCH ₃	H	H	347,4159	168-172
1.6	1	H	H	H	-C(O)CH ₃	H	359,4269	150
1.7	1	H	H	-C(O)CH ₃	H	H	359,4269	112-114

45

50

55

60

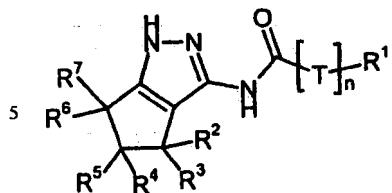
65

DE 102 19 294 A 1

Beispiel Nr.	n	R' H	R'' H	R''' H	R ^{IV} H	R ^V H	MW 317,39	Smp. [°C]
1.8	1	H	H	H	H	H	317,39	NMR (CDCl ₃): m 2.42 (2H), t 2.68 (4H), s 3.71 (2H), d 7.34 (4H), t 7.42 (1H), d 7.57 (4H), sbr 8.36 (1H)
1.9	1	H	H	CN	H	H	342,40	210 (Zers.)
1.10	1	H	H	H	NH ₂	H	332,4	154
1.11	1	H	H	-SO ₂ CH ₃	H	H		
1.12	1	H	H	-SCH ₃	H	H	363,48	193-195
1.13	1	H	H	-OCF ₃	H	H	401,39	189-190
1.14	1	H	H	t-Butyl	H	H	373,5	212
1.15	1	H	-CH ₃	H	-CH ₃	H	345,44	183
1.16	1	H	H	H	-OCF ₃	H	401,39	159
1.17	1	H	H	-N(CH ₃) ₂	H	H	360,46	233-235
1.18	1	H	H	-Ph	H	H	393,49	256-258
1.19	1	H	H	-OPh	H	H	409,49	181-182
1.20	1	H	H	H	Cl	H	351,84	MS (ESI): 703 (2M ⁺ +H, 5%), 352 (M ⁺ +H, 100%)
1.21	1	H	H	H	H	Cl	351,84	MS (ESI): 703 (2M ⁺ +H, 6%), 352 (M ⁺ +H, 100%)

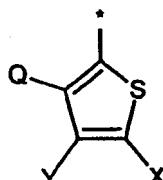
Beispiel Nr.	n	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C]
1.22	1	H	H	-OH	H	H	333,39	MS (ESI): 334 ($M^+ + H$, 100%)
1.23	1	H	H	H	H	-CF ₃	385,39	MS (ESI): 771 (2 $M^+ + H$, 4%), 386 ($M^+ + H$, 100%)
1.24	1	H	H	H	-CF ₃	H	385,39	MS (ESI): 771 (2 $M^+ + H$, 3%), 386 ($M^+ + H$, 100%)
1.25	1	H	H	-CF ₃	H	H	385,39	MS (ESI): 386 ($M^+ + H$, 100%)
1.26	1	H	H	H	-OH	H	333,39	MS (ESI): 334 ($M^+ + H$, 100%)
1.27	1	H	H	-OCH ₃	H	-OCH ₃	377,44	MS (ESI): 378 ($M^+ + H$, 100%), 318 (5%),
1.28	1	H	H	H	-NO ₂	H	362,39	MS (ESI): 725 (2 $M^+ + H$, 4%), 363 ($M^+ + H$, 100%)
1.29	1	H	-CF ₃	H	-CF ₃	H	453,38	MS (ESI): 454 ($M^+ + H$, 100%)

Beispiel Nr.	n	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C]
1.30	1	H	H	H	H	-CHO	345,40	MS (ESI): 346 (M ⁺ +H, 100%)
1.31	1	H	H	H	H	-SCH ₃	363,48	182-184
1.32	1	H	-SCH ₃	H	H	H	363,48	197-199
1.33	1	H	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	377,44	190-192
1.34	1	H	-Ph	H	H	H	393,49	181-184
1.35	1	H	-Iso- Propyl	H	H	H	359,47	124-126
1.36	1	H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	407,47	188-191
1.37	1	H	-OCH ₃	H	H	-OCH ₃	377,44	189-192
1.38	1	-OCH ₃	H	H	H	-OCH ₃	377,44	202-203
1.39	1	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	H	407,47	163-165
1.40	1	H	H	H	H	-OCF ₃	401,39	148-150
1.41	1	H	H	H	H	-OPh	409,49	168-170
1.42	1	H	H	H	H	-CHO	359,43	¹ H-NMR (d ₆ - DMSO): 11.88 (br.s, NH), 10.32 (br.s, NH), 7.54- 7.61 (m, 2 H), 7.48 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.38 (d, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 3.63 (s, PhCH ₂), , 2.52-2.66 (m, 4 H), 2.25- 2.40 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H)



10 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 = Wasserstoff
 $T = -CH_2-$
 $R^1 =$

15



20

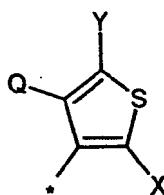
Beispiel Nr.	X	Y	Q	n	MW	Smp. [°C] MS/NMR
25 2.0	H	H	H	1	247,3207	MS (Cl, NH_3): 248 (M^++H , 100%), 150 (14%), 123 (26%), 97 (22%)
30 2.1	H	H	H	0	233,2939	MS (Cl, NH_3): 234 (M^++H , 100%), 204 (36%), 188 (12%), 111 (21%)

55 $R^1 =$

60

65

DE 102 19 294 A 1



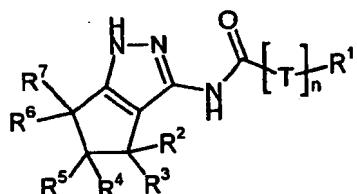
5

10

Beispiel Nr.	X	Y	Q	n	MW	Smp. [°C] MS/NMR
2.2	H	H	H	1	247,32	155-156

15

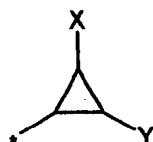
20



25

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
T = -CH₂-
R¹ =

30



35

40

Beispiel-Nr.	X	Y	n	MW	Smp. [°C] MS/NMR
3.0	H	Ph	0	267,3303	MS (Cl, NH ₃): 268 (M ⁺ +H, 100%), 163 (22%), 145 (12%), 123 (13%)
3.1	H	H	0	191,2327	MS(ESI): 192(M+H 100%,)

45

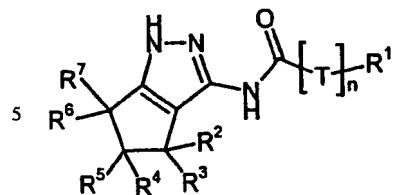
50

55

60

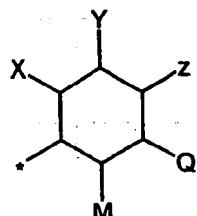
65

Ph = Phenyl



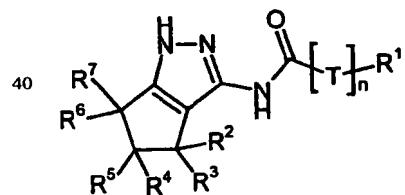
10 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 = Wasserstoff
 T = $-CH_2-$
 R^1 =

15



20

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/NMR
4.0	H	H	0	H	H	H	233,3131	MS (Cl, NH_3): 234 $(M^+ + H,$ $100\%), 123$ (29%)



45 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 = Wasserstoff
 T = $-CH_2-$

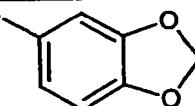
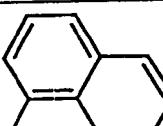
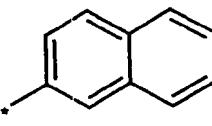
50

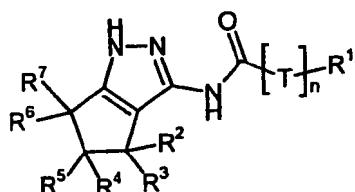
55

60

65

DE 102 19 294 A 1

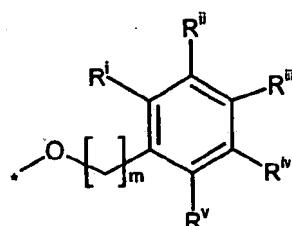
Beispiel Nr.	n	R ¹	MW	Smp. [°C] MS/NMR
5.0	2	-SCH ₃	225,31	MS (Cl, NH ₃): 226 (M ⁺ +H, 100%), 210 (10%), 123 (21%)
5.1	0		271,27	MS (Cl, NH ₃): 272 (M ⁺ +H, 100%), 149 (46%)
5.2	1		291,35	195-197
5.3	1		291,35	176-178



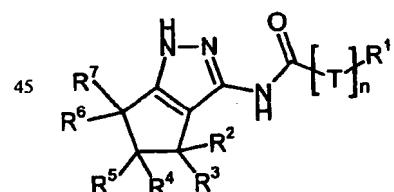
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff

T = -CH₂-

R¹ =



Beispiel Nr.	n	m	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C] MS/NMR
6.0	1	1	H	H	H	H	H	271,3183	MS (Cl, NH ₃): 272 (M ⁺ +H, 100%), 165 (12%), 91 (22%)
6.1	1	0	-CH ₃	H	Cl	H	H	305,7634	MS (Cl, NH ₃): 306 (M ⁺ +H, 100%), 164 (18%), 150 (12%), 123 (21%)

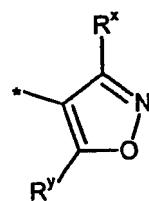


50 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
R¹ =

55

60

65



5

10

Beispiel Nr.	n	R ^x	R ^y	MW	Smp. [°C] MS/NMR
7.0	0	Ph	-CH ₃	308,3394	MS (Cl, NH ₃): 309 (M ⁺ +H, 100%), 218 (11%), 204 (28%), 188 (10%), 144 (15%)

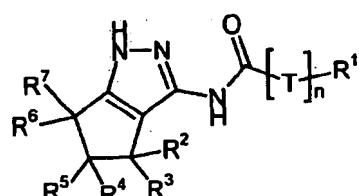
15

20

25

30

Ph = Phenyl



35

40

45

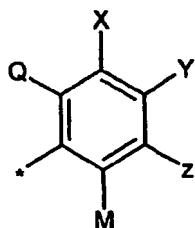
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
 T = -CH₂-
 R¹ =

50

55

60

65



15	Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
20	8.0	-OCH ₃	-OCH ₃	1	H	H	H	301,3441	MS (Cl, NH ₃): 302 (M ⁺ +H, 100%), 178 (22%), 151 (20%), 123 (11%)
25	8.1	H	F	1	H	H	H	259,2826	MS (Cl, NH ₃): 260 (M ⁺ +H, 100%), 150 (11%), 123 (32%), 109 (17%)
30	8.2	-OCH ₃	H	1	H	H	H	271,3183	MS (ES): 272 (M ⁺ +H, 100%), 236 (10%)
35	8.3	H	H	2	H	H	H	255,3193	MS (Cl, NH ₃): 256 (M ⁺ +H, 100%) 123 (47%), 91 (10%)
40	8.4	H	-OCH ₃	1	H	H	H	271,3183	MS (Cl, NH ₃): 272 (M ⁺ +H, 100%) 148 (12%), 123 (14%), 121 (19%)

50

55

60

65

DE 102 19 294 A 1

Beispiel Nr.	X	Y	n	z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.5	H	H	1	H	H	H	241,2925	MS (Cl, NH ₃): 242 (M ⁺ +H, 100%) 150 (10%), 123 (30%), 91 (15%)
8.6	H	H	0	H	H	H	227,2657	MS (Cl, NH ₃): 228 (M ⁺ +H, 100%) 105 (32%)
8.7	-OCH ₃	H	1	H	-OCH ₃	H	301,3441	MS (ES): 625 (M ⁺ +Na, 10%), 603 (2M ⁺ +H, 8%), 302 (M ⁺ +H, 100%)
8.8	-CF ₃	H	0	H	H	H	295,2628	MS (Cl, NH ₃): 296 (M ⁺ +H, 100%) 204 (23%), 188 (12%), 173 (24%)
8.9	F	H	0	H	H	H	245,2558	MS (Cl, NH ₃): 246 (M ⁺ +H, 100%) 204 (22%), 188 (12%), 123 (26%)
8.10	H	-OCH ₃	0	H	H	H	257,2915	MS (Cl, NH ₃): 258 (M ⁺ +H, 100%), 135 (34%)
8.11	H	I	1	H	H	H	367,1846	180-181

5.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

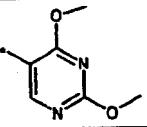
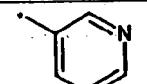
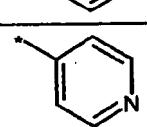
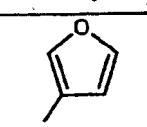
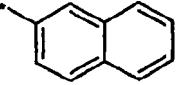
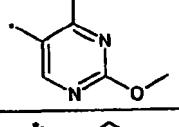
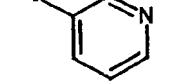
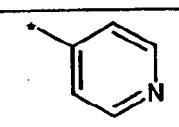
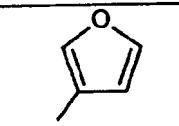
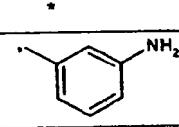
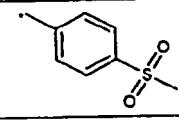
60

65

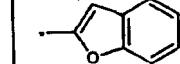
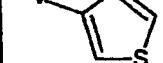
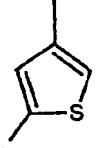
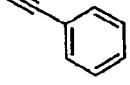
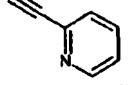
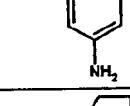
Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.12		H	1	H	H	H	317,3901	180-181
8.13	Br	H	1	H	H	H	320,1886	208-209
8.14	H	Br	1	H	H	H	320,1886	164-166
8.15	H	-SCH ₃	1	H	H	H	287,3853	164-166
8.16	H	-C(CH ₃) ₃	1	H	H	H	297,40	NMR (CDCl ₃): s1.32 (9H), m2.44 (2H), t2.69 (4H), s3.70 (2H), d7.22 (2H), d 7.40 (2H), sbr, 7.81 (1H)
8.17	H	Cl	1	H	H	H	275,7376	NMR (CDCl ₃): m2.43 (2H), t2.68 (4H), s3.61 (2H), d7.20 (2H), d7.38 (2H), sbr 8.53 (1H)
8.18	H		0	H	H	H	803,36	200 (Zers.)
8.19	H		1	H	H	H	323,42	217-218
8.20	H		1	H	H	H	337,35	155-156
8.21	H		1	H	H	H	367,45	MS (ESI): 735 (2M ⁺ +H, 6%), 368 (M ⁺ +H, 100%)

60

65

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C]	5
								MS/ NMR	10
8.22	H		1	H	H	H			15
8.23	H		1	H	H	H			20
8.24	H		1	H	H	H			25
8.25	H		1	H	H	H			30
8.26		H	1	H	H	H	367,45	188	35
8.27		H	1	H	H	H			40
8.28		H	1	H	H	H			45
8.29		H	1	H	H	H			50
8.30		H	1	H	H	H			55
8.31		H	1	H	H	H			60
8.32		H	1	H	H	H	395,48	>250 (Zers.)	

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.33		H	1	H	H	H	342,40	173
8.34		H	1	H	H	H	360,42	205 (Zers.)
8.35	H		1	H	H	H	361,4	217- 218
8.36	H		1	H	H	H	323,42	168- 169
8.37	H		1	H	H	H	373,48	178- 179
8.38	H		1	H	H	H	373,48	254- 256
8.39	H		1	H	H	H	356,43	MS (ESI): 357 (M+H, 100%)
8.40	H		1	H	H	H	357,41	MS (ESI): 715 (2M+H, , 6%), 358 (M+H, 100%)
8.41	H	H	1		H	H	356,43	MS (ESI): 713 (2M+H , 4%), 357 (M+H, 100%)

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.42	H	H	1		H	H	357,41	MS (ESI): 715 (2M ⁺ +H, 17%), 358 (M ⁺ +H, 100%)
8.43	H	H	1		H	H	323,42	MS (ESI): 647 (2M ⁺ +H, 5%), 324 (M ⁺ +H, 100%)
8.44	H		1	H	H	H	337,45	195-196
8.45	H		1	H	H	H	341,41	193
8.46	H		1	H	H	H	342,4	192
8.47	H		1	H	H	H	356,43	142
8.48	H		1	H	H	H	333,43	197
8.49	H		1	H	H	H	343,43	213-214

5

10

15

20

25

30

35

40

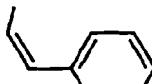
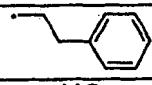
45

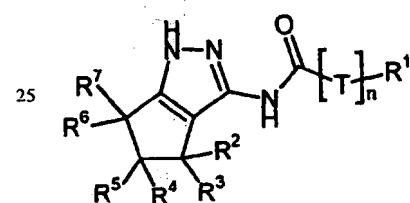
50

55

60

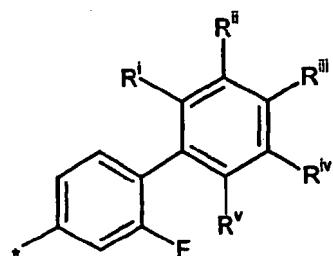
65

Beispiel Nr.	X	Y	n	Z	M	Q	MW	Smp. [°C] MS/ NMR
8.50	H		1	H	H	H	343,43	139
8.51	H		1	H	H	H	345,44	145
8.52	H	-NO ₂	1	F	H	H	304,28	215- 218



30 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
T = -CH(CH₃)-
R¹ =

35



45

Beispiel Nr.	N	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C] MS/NMR
9.0	1	H	H	H	H	H	349,41	218-220

55

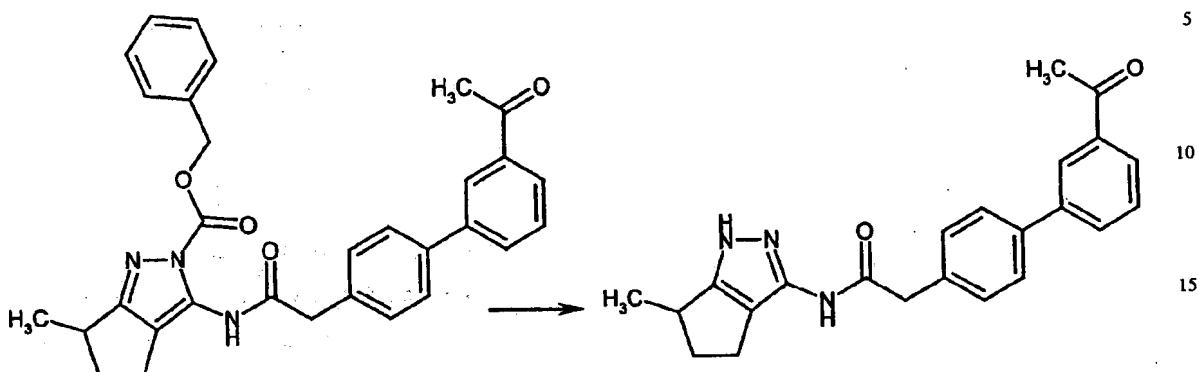
60

65

DE 102 19 294 A 1

Beispiel 10.0

Herstellung von 2-(3'-Acetyl-biphenyl-4-yl)-N-(6-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid

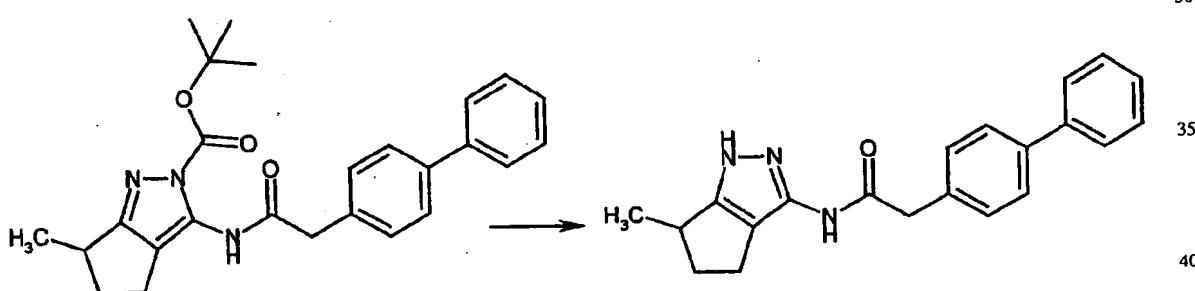


[0102] Eine Lösung von 3-[2-(3'-Acetyl-biphenyl-4-yl)-acetylamino]-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure benzylester (125 mg, 0,25 mmol) in EtOH (50 ml) wird mit 10%-Pd/C (20 mg) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert, filtriert, eingeengt und getrocknet. Ausbeute 66 mg (80%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.90 (br.s, NH), 10.33 (br.s, NH), 8.18 (br.s, 1H), 7.92–7.88 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.62 (t, $J \approx 7.0$, 1H), 7.41 (d, $J = 7.0$, 2H), 3.61 (s, PhCH_2), 3.10 (br.s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.63–2.49 (m, 3H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$, Me). MS-EI($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$): 373 (50, $[\text{M}]^+$), 209 (50), 137 (100).

20
25

Beispiel 10.1

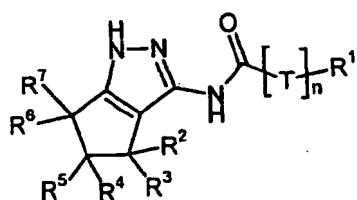
Herstellung von 2-Biphenyl-4-yl-N-(6-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapyrazol-3-yl)-acetamid



[0103] Eine Lösung von 3-(2-Biphenyl-4-yl-acetylamino)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-cyclopentapyrazol-2-carbonsäure tert-butyl ester (0,475 g, 1.1 mmol) in Dioxan (7 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Salzsäure (4 N Lösung in Dimethylsulfoxid, 0,55 ml, 2,2 mmol) versetzt, 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingeengt. Der erhaltene kristalline Rückstand wurde 10 Minuten in wässriger 5%iger NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gerührt, abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 0,29 g (80%). Schmp. 235–8°C. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 11.91 (br.s, NH), 10.30 (br.s, NH), 7.66–7.59 (m, 4H), 7.48–7.33 (m, 5H), 3.61 (s, PhCH_2), 3.10 (br.s, 1H), 2.63–2.48 (m, 3H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.9$, Me). MS-Cl ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$): 332 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

45
50

[0104] In analoger Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt:



$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und R^6 = Wasserstoff

60

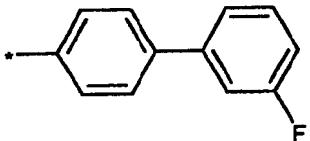
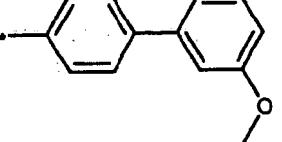
$\text{R}^7 = \text{CH}_3$

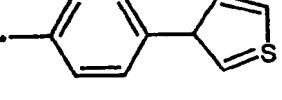
T = $-\text{CH}_2-$

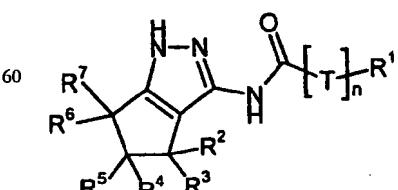
n = 1

$\text{R}^1 =$

65

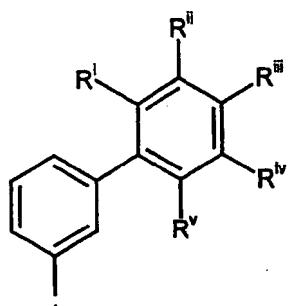
Beispiel Nr.	R ¹	MW	Schmelzpunkt [°C] oder MS/ NMR
10.2		349,41	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): 11.81 (br.s, NH), 10.64 (br.s, NH), 7.63 (d, J = 7.0, 2 H), 7.52-7.45 (m, 3 H), 7.40 (d, J = 7.0, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 3.63 (s, PhCH ₂), 3.10 (br.s, 1 H), 2.62-2.48 (m, 3 H), 1.90-1.82 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.9, Me). MS-Cl (C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O): 350 (100, [M+H] ⁺)
10.3		361,44	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): 11.91 (br.s, NH), 10.31 (br.s, NH), 7.61 (d, J = 7.0, 2 H), 7.40-7.30 (m, 3 H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.91 (m, 1 H), 3.80 (s, OMe), 3.61 (s, PhCH ₂), 3.10 (br.s, 1 H), 2.62-2.48 (m, 3 H), 1.90-1.82 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.9, Me). MS-EI (C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂): 361 (70, [M] ⁺), 137 (100)

Beispiel Nr.	R ¹	MW	Schmelzpunkt [°C] oder MS/ NMR
10.4		337,45	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): 11.90 (br.s, NH), 10.29 (br.s, NH), 7.81 (m, 1 H), 7.67-7.61 (m, 3 H), 7.52 (m, 1 H), 7.32 (d, J = 7.0, 2 H), 3.59 (s, PhCH ₂), 3.03 (br.s, 1 H), 2.65-2.50 (m, 3 H), 1.90-1.82 (m, 1 H), 1.15 (d, J = 6.9, Me). MS-EI (C ₁₉ H ₁₉ N ₃ OS): 337 (60, [M] ⁺), 137 (100)



65 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff
n = 1
T = -CH₂-

DE 102 19 294 A 1

 $R^1 =$ 

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel Nr.	R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V	MW	Smp. [°C]
11.0	H	H	Cl	H	H	351,84	MS (ESI): 703 (2M ⁺ +H, 7%), 352 (M ⁺ +H, 100%)
11.1	H	Cl	H	H	H	351,84	MS (ESI): 703 (2M ⁺ +H, 10%), 352 (M ⁺ +H, 100%)

Beispiel Nr.	R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V	MW	Smp. [°C]
11.2	Cl	H	H	H	H	351,84	MS (ESI): 703 (2M ⁺ +H, , 4%), 352 (M ⁺ +H, 100%)
11.3	H	H	-OH	H	H	333,39	MS (ESI): 667 (2M ⁺ +H, , 3%), 334 (M ⁺ +H, 100%)
11.4	H	H	-SO ₂ C ₂ H ₅	H	H	409,51	
11.5	-CF ₃	H	H	H	H	385,39	MS (ESI): 771 (2M ⁺ +H, , 7%), 386 (M ⁺ +H, 100%)
11.6	H	-CF ₃	H	H	H	385,39	MS (ESI): 771 (2M ⁺ +H, , 8%), 386 (M ⁺ +H, 100%)

50

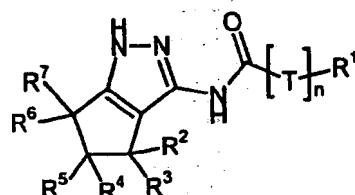
55

60

65

Beispiel Nr.	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C]
11.7	H	H	-CF ₃	H	H	385,39	MS (ESI): 771 (2M ⁺ +H , 4%), 386 (M ⁺ +H, 100%)
11.8	H	H	-SCH ₃	H	H	363,48	MS (ESI): 727 (2M ⁺ +H , 12%), 364 (M ⁺ +H, 100%)
11.9	H	H	t-Butyl	H	H	373,50	MS (ESI): 747 (2M ⁺ +H , 14%), 374 (M ⁺ +H, 100%)
11.10	H	-OH	H	H	H	333,39	MS (ESI): 334 (M ⁺ +H, 100%)
11.11	-OCH ₃	H	-OCH ₃	H	H	377,44	MS (ESI): 378 (M ⁺ +H, 100%)
11.12	H	H	-COOH	H	H	361,4	MS (ESI): 725 (2M ⁺ +H , 7%), 363 (M ⁺ +H, 100%)
11.13	H	-CF ₃	H	-CF ₃	H	453,38	MS (ESI): 454 (M ⁺ +H, 100%)

Beispiel Nr.	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C]
11.14	-CHO	H	H	H	H	345,4	MS (ESI): 346 (M ⁺ +H, 100%)
11.15	H	H	-OCF ₃	H	H	401,39	



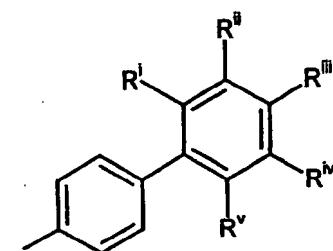
R², R³, R⁴, R⁶ und R⁷ = Wasserstoff

R⁵ = -CH₃

n = 1

T = -CH₂-

R¹ =



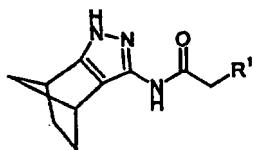
40

Beispiel Nr.	R ^b	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C]
12.0	alpha	H	H	H	H	H	331,42	152- 157
12.1	beta	H	H	H	H	H	331,42	153- 157

55

60

65



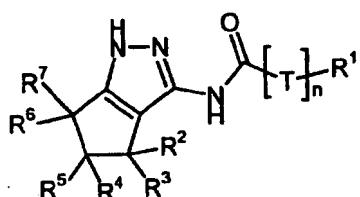
5.

10

Beispiel Nr.	R'	MW	Smp. oder MS/ NMR
13.0		343,43	162-166

15

20



25

30

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ und R^7 = Wasserstoff
 $\text{T} = -\text{CH}_2-$

Beispiel Nr.	n	R'	MW	Smp. [°C] MS/NMR
14.0	0		228,25	
14.1	1		202-205	242,28
14.2	1		214-217	242,28
14.3	0		228,25	

35

40

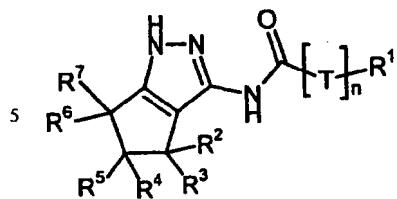
45

50

55

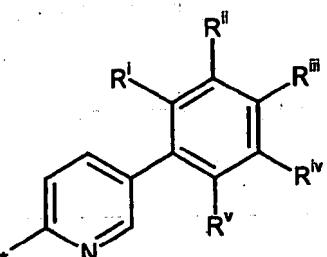
60

65



10 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 = Wasserstoff
 $T = -CH_2-$
 $n = 1$
 $R^1 =$

15

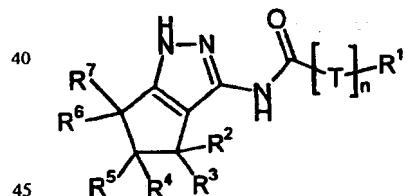


20

25

30

Beispiel Nr.	R^I	R^{II}	R^{III}	R^{IV}	R^V	MW	Smp. [°C] oder MS/ NMR
15.0	H	H	H	H	H	318,38	

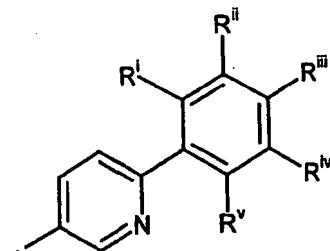


45 R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und R^7 = Wasserstoff
 $T = -CH_2-$
 $n = 1$
50 $R^1 =$

55

60

65



5

10

15

20

25

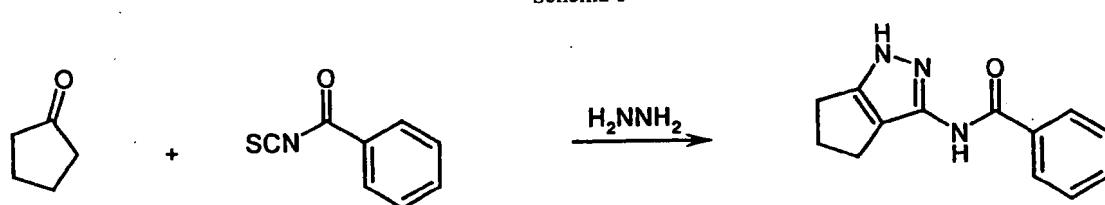
Beispiel Nr.	R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	R ^V	MW	Smp. [°C] oder MS/ NMR
15.1	H	H	H	H	H	318,38	

Versuch der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen analog zu den in der WO 01179198 beschriebenen Verfahren

[0105] Im Hinblick auf die in der WO 01/79198 allgemein beschriebenen Verbindungen wird untersucht, ob sich die dort beschriebenen Verfahren zur Herstellung von Aminopyrazolen auch für die erfindungsgemäßen Acylaminopyazole verwenden lassen. 30

[0106] Die Umsetzungen erfolgen nach dem allgemeinem Schema 1

Schema 1



35

40

[0107] Als Herstellungsbeispiel wurde die unter Beispiel 8.6 genannte Verbindung ausgewählt.

[0108] Auf Seite 38 der WO 01/79198 werden drei "General Reaction Schemes" aufgeführt, die alle der in Schema 1 gezeigten Reaktion entsprechen. 45

[0109] Die Ausgangsmaterialien für diese Reaktion sind alle käuflich und wurden direkt in die Versuche eingesetzt.

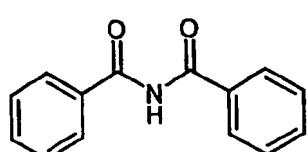
1. Herstellung analog zu Beispiel 1(a) auf der Seite 41 der WO 01/79198

[0110] 0,76 ml (8,6 mmol) Cyclopentanon und 1,16 ml (8,6 mmol) Benzoylisothiocyanat werden wie in Beispiel 1 (a) beschrieben umgesetzt. Nach Säulenchromatographie werden zwei Fraktionen isoliert: 50

Fraktion 1

107 mg der Verbindung der Struktur

55



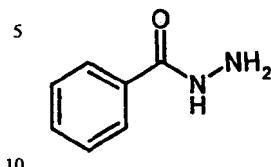
60

65

DE 102 19 294 A 1

Fraktion 2

417 mg der Verbindung der Struktur



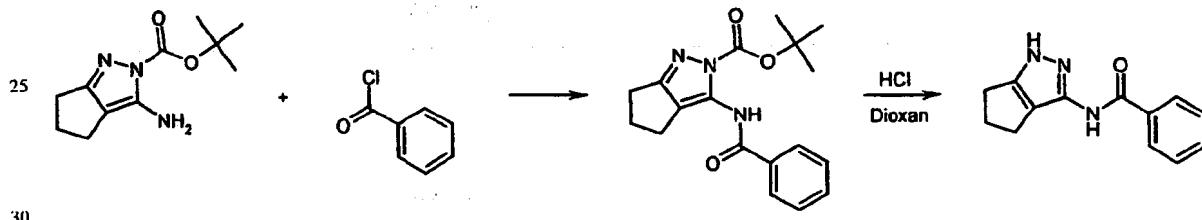
2. Herstellung analog der Vorstufe zu Beispiel 1(j) auf der Seite 49 der WO 01/79198

[0111] 8,13 ml (8,13 mmol) Lithium bis(trimethylsilyl)amide in Tetrahydrofuran (THF) (45 ml), 0,6 ml (6,78 mmol) Cyclopentanon in 30 ml THF, 1,1 ml (8,13 nmol) Benzoylisothiocyanat, 60 ml Ethanol, 0,54 ml (11,15 mmol) Hydrazin Hydrat und 15 Tropfen Essigsäure werden wie beschrieben umgesetzt. Nach Säulenchromatographie werden mehrere Fraktionen isoliert: Keine Fraktion zeigt im Massenspektrum (CI) den gesuchten Peak [M + 1] von 228 m/e.

3. Herstellung eines Referenz-Standards analog Schema 2

20

Schema 2



spektroskopische Eigenschaften

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11,98 (br.s, NH), 10,52 (br.s, NH), 7,98 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 2,64 (m, 4H), 2,38 (q, 4H)
35 MS-Cl(C₁₃H₁₃N₃O): 228 (100%, [M + 1]), 105 (8%)

2. Versuch der Herstellung analog zu Beispiel 1(a) auf der Seite 41 der WO 01/79198

[0113] 0,38 ml (4,3 mmol) Cyclopentanon und 0,58 ml (4,3 mmol) Benzoylisothiocyanat werden wie beschrieben umgesetzt. Es wird keine Säulenchromatographie durchgeführt, sondern das Rohprodukt mittels analytischer HPLC untersucht. Es kann kein dem Referenz-Standard entsprechendes Produkt detektiert werden. Auch im Massenspektrum wird der gesuchte Molpeak nicht gefunden.
[0114] Aus den Ergebnissen der versuchten Synthese ist klar zu erkennen, daß keine der beschriebenen Verfahrensvarianten das gewünschte Produkt ergibt.
45 [0115] Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne die Erfahrung auf diese Beispiele zu beschränken.

Anwendungsbeispiel 1

50

CDK2/CycE Kinase Assay

[0116] Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus Bakulovirusinfizierten Insektenzellen (Sf9), wurden von Dr. Dieter Marmé, Klinik für Tumorphiologie Freiburg, erhalten. Histon III S, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.
55 [0117] CDK2/CycE (50 ng/Meßpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des Bereiches 0,01–100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂, 0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat (ATP), 10 µg/Meßpunkt Histon III S, 0,2 µCi/Meßpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05% NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Meßpunkt) gestoppt.
60 [0118] Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac) aufgetragen, und nicht-eingegebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit Szintillator-Streifen (MultiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P(Substratphosphorylierung) wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät (Wallac) bestimmt.

65

DE 102 19 294 A 1

Anwendungsbeispiel 2

Proliferationsassay

[0119] Kultivierte humane MCF7 Tumorzellen wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Meßpunkt in einer 96-well Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s. u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01–30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20 µl/Meßpunkt einer 1%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Meßwerte auf die Extinktionswerte der Nullpunktplatte (= 0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (= 100%) berechnet.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Beispiel Nr.	MCF7 IC₅₀ [µM]	CDK2/CycE IC₅₀ [µM]
5 1.0	0,2	7,0
10 1.1	2,0	>10,0
15 1.2	0,7	8,0
20 1.3	0,8	>10,0
25 1.4	0,4	5,0
30 1.5	2,0	8,0
35 1.6	2,0	5,0
40 1.7	0,7	6,0
45 1.8	0,2	1,0
50 1.9	1,2	7,0
55 1.10	1,1	3,7
60 1.12	1,5	9,0
65 1.13	2,2	—
70 1.14	2,0	>10,0

DE 102 19 294 A 1

Beispiel Nr.	MCF7 IC ₅₀ [µM]	CDK2/CycE IC ₅₀ [µM]
1.15	0,6	>10,0
1.17	2,2	>10,0
1.20	---	>10,0
1.21	---	>10,0
1.22	3,5	5,0
1.26	0,6	4,0
1.27	---	>10,0
1.28	0,4	7,0
1.30	1,2	2,5
1.33	---	10,0
1.36	---	>10,0
1.39	---	>10,0
2.0	---	4,0
2.1	11,0	4,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 102 19 294 A 1

Beispiel Nr.	MCF7	CDK2/CycE
	IC ₅₀ [µM]	IC ₅₀ [µM]
2.2	---	4,0
3.1	---	4,0
5.1	30,0	4,0
5.2	>30,0	0,8
5.3	4,0	2,2
8.1	>30	3,0
8.4	>30	0,7
8.5	---	1,5
8.6	---	7,0
8.9	---	5,0
8.10	---	6,0
8.11	5,0	0,8
8.12	1,1	8,0
8.13	6,0	1,5

DE 102 19 294 A 1

Beispiel Nr.	MCF7 IC ₅₀ [μ M]	CDK2/CycE IC ₅₀ [μ M]
8.14	8,0	1,1
8.15	8,0	1,2
8.16	1,0	1,0
8.17	—	1,5
8.19	0,1	1,5
8.20	1,8	>10,0
8.26	---	>10
8.32	8,0	5,0
8.33	6,0	10,00
8.34	—	4,5
8.35	2,0	5,0
8.36	0,25	8,0
8.39	—	>10,0
8.40	—	>10,0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 102 19 294 A 1

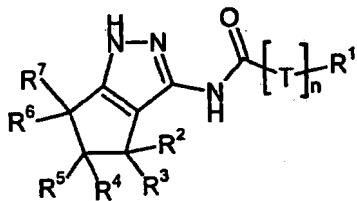
Beispiel Nr.	MCF7	CDK2/CycE
	IC ₅₀ [µM]	IC ₅₀ [µM]
8.41	3,0	9,0
8.43	0,8	10,0
8.44	0,3	3,0
8.52	10,0	2,4
8.45	2,0	>10,00
8.46	---	5,0
8.47	---	>10,0
8.48	---	>10,0
8.50	2,5	>10,0
10.0	2,8	0,5
10.1	0,3	1,8
10.2	0,18	3,0
10.3	0,5	2,4
10.4	0,2	0,9

Beispiel Nr.	MCF7 IC₅₀ [µM]	CDK2/CycE IC₅₀ [µM]
11.0	---	>10,0
11.1	---	>10,0
11.2	---	>10,0
11.3	>10,0	3,0
11.4	5,0	7,0
11.6	---	>10,0
11.10	1,5	3,0
11.12	—	3,0
11.14	2,2	8,0
12.0	0,9	2,6
12.1	1,2	5,0
13.0	0,5	7,0
14.1	---	7,0
14.2	---	>10,0

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

65



(I),

15

in der

R¹ für linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

20

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zirkelndes

25

Fünf- oder Sechsring-Acetal mit O, O; N, O; O, S; oder S, S, welches gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann,

30

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

35

R³ und R⁵ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

40

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

T für -CH₂-, -O-, -CH₂-CH₂-, -CH≡CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

45

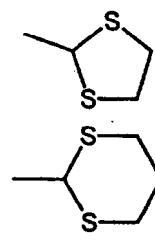
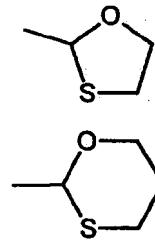
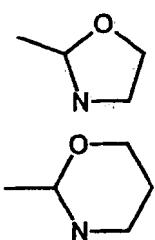
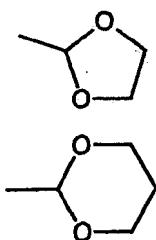
R¹ für linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁-C₆-Alkylsulfanyl, C₁-C₆-Alkylsulfinyl, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -CHO, -C(O) C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₁-Alkyl, -N-di-C₁-C₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁-C₁-Alkyl oder -CON-di-C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert sein kann, steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁-C₁-Alkyl oder -N-di-C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann,

55

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁-C₁-Alkyl oder -N-di-C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zirkelndes Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur

65



bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

R³ und R⁵ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

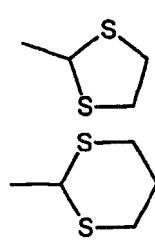
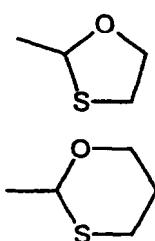
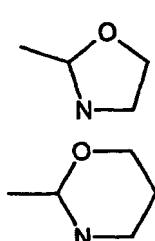
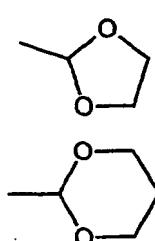
R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH≡CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der

R¹ für linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkyl, C₃-C₁₂-Heterocycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₄-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, oder mit der Gruppe -CHO, -C(O) C₁₋₆-Alkyl, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder mit einem weiteren Aryl- oder Heteroaryl-Rest substituiert sein kann, der gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkylthio, Halo-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Cyano, Nitro, C₁₋₆-Alkylcarbonyl, C₁₋₆-Alkylsulfanyl, C₁₋₆-Alkylsulfinyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl, C₁₋₆-Alkylphenyl, C₂-C₄-Alkenylphenyl, C₂-C₄-Alkynylphenyl, C₂-C₄-Alkynylpyridyl, C₂-C₄-Alkynyl-C₃-C₆-cycloalkyl oder mit der Gruppe -COOH, -C(O) C₁₋₆-Alkyl, -NHC₁₋₆-Alkyl, -N-di-C₁₋₆-Alkyl, -CONH₂, -CONHC₁₋₆-Alkyl oder -CON-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, steht,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, linear oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl oder C₁-C₆-Alkoxy stehen, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder gemeinsam für eine Carbonyl-Gruppe stehen, oder gemeinsam ein zirkuläres Fünf- oder Sechsring-Acetal der Struktur



bilden, oder

R² und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -NHC₁₋₆-Alkyl oder -N-di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, oder

R³ und R⁵ gemeinsam einen C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, Amino, C₁₋₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -

DE 102 19 294 A 1

di-C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann,
 R⁵ und R⁶ gegebenenfalls gemeinsam eine Doppelbindung bilden, oder
 R² und R⁷ oder
 R³ und R⁶ oder
 R² und R⁶ oder

5.

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,
 T für -CH₂-, -O-, -CH₂=CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂O-, -O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder =CO steht und
 n für 0-6 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der

10

R¹ für C₁-C₆-Alkylthio, Phenyl, Biphenyl, Thienyl, Cyclopropyl, Cyclohexyl, Pyridyl, Naphthyl, 1,3-Benzodioxol-5-yl oder Isoxazolyl steht, welches gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Amino, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, mit der Gruppe -CHO oder -C(O)C₁-C₆-Alkyl, oder mit Phenyl, Thienyl, Naphthyl, Benzothiophenyl, Benzodioxol-5-yl, Biphenyl, Phenoxy, Benzofuranyl, Indolyl, Pyridyl, Furanyl oder Pyrimidinyl substituiert sein kann, welche gegebenenfalls selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkoxy, Amino, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylphenyl, C₂-C₄-Alkenylphenyl, C₂-C₄-Alkinylphenyl, C₂-C₄-Alkinylpyridyl, C₂-C₄-Alkinyl-C₃-C₆-cycloalkyl oder mit der Gruppe -CHO, -C(O)NH₂ oder -C(O)-C₁-C₆-Alkyl, -N-di-C₁-C₃-Alkyl oder -COOH substituiert sein können, steht,

15

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl stehen, oder

20

R² und R⁷ oder

R³ und R⁶ oder

R² und R⁶ oder

R³ und R⁷ gemeinsam über eine -CH₂-Gruppe verbunden sind,

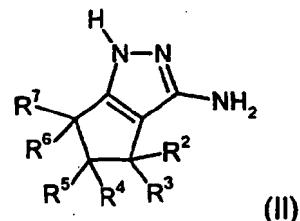
25

T für die Gruppe -CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(CH₃)- oder -CH₂-O- steht und

n für 0-2 steht, bedeuten, sowie deren Tautomeren, Isomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel II,

30



35

in der R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

40

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

45

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenos, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizellulare Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotropisch laterale Sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotrauma, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

50

9. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.

55

11. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 9 und 10 mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.

12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der cyclin-abhängigen Kinasen.

60

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.

14. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3β).

15. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

65

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

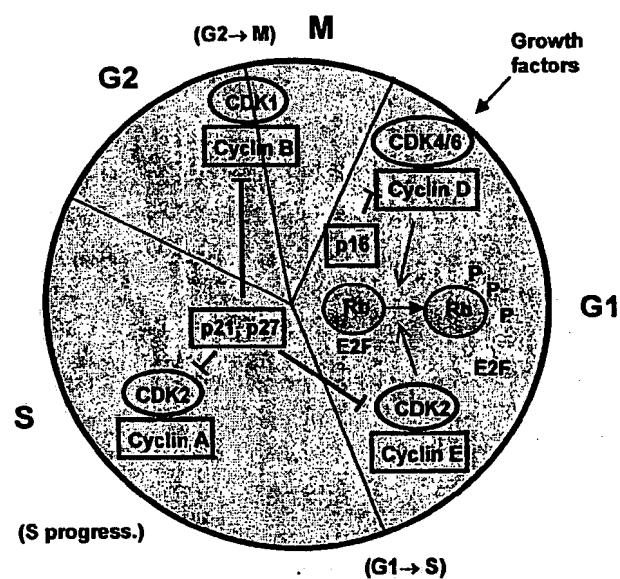


Fig. 1